

VU Research Portal

Cortical Disruption in Multiple Sclerosis

Eijlers, A.J.C.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Eijlers, A. J. C. (2019). *Cortical Disruption in Multiple Sclerosis: How accumulating pathology and functional network changes may explain cognitive decline*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Corticale Verstoring in Multiple Sclerose

Hoe accumulerende pathologie en functionele netwerkveranderingen cognitieve achteruitgang in multiple sclerose zouden kunnen verklaren

Over multiple sclerose

Multiple sclerose is een chronische inflammatoire en neurodegeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel (de hersenen en het ruggenmerg). Vaak ontstaan de eerste symptomen rond het dertigste levensjaar en deze worden gekenmerkt door visusverlies, motorische uitval en sensibele stoornissen. Daarnaast komen ook vaak cognitieve klachten voor, zoals problemen met het geheugen, de aandacht of concentratie. De ziekte komt ongeveer twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen en de incidentie in Nederland ligt rond de 1 op 1000. Het ziektebeloop is variabel, maar wordt bij de meeste mensen met multiple sclerose in eerste instantie gekenmerkt door aanvalsgewijze exacerbaties (de zogenaamde schubs), waarbij tijdelijke neurologische uitval optreedt. Na een periode van een tot enkele weken treedt vaak spontaan gehele of gedeeltelijke remissie van de uitvalsverschijnselen op en deze fase van de ziekte wordt dan ook “relapsing-remitting” genoemd. Deze fase van de ziekte kan na verloop van tijd (gemiddeld na zo’n tien jaar) bij een deel van de mensen met multiple sclerose overgaan in een secundair progressieve fase waarbij niet of nauwelijks nog exacerbaties optreden, maar waarbij een geleidelijke toename van de uitvalsverschijnselen op de voorgrond staat. Bij een subgroep van de mensen met multiple sclerose (ongeveer 15%) treedt vanaf het begin van de ziekte geleidelijke progressie van de neurologische uitval op, zonder duidelijke exacerbaties en remissies, en dit wordt primair progressieve multiple sclerose genoemd.

Inflammatoire pathologische processen

De oorzaak van multiple sclerose is nog onbekend, maar wel duidelijk is dat zowel omgevingsfactoren als een genetische gevoeligheid een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. Een belangrijke rol is weggelegd voor het immuunsysteem, dat betrokken is bij het ontstaan van de voor multiple sclerose karakteristieke laesies in de hersenen en het ruggenmerg. Deze laesies worden gekenmerkt door een lokale ontstekingsreactie waarbij cellen van het immuunsysteem betrokken zijn en waarbij de isolatielaag rond de zenuwverbindingen, het myeline, verloren gaat. Dit leidt op zijn beurt tot een geleidingsstoornis van de zenuwen en kan in elk geval een deel van de klinische symptomen verklaren. Hoewel een klinische exacerbatie doorgaans samenhangt met het ontstaan van een nieuwe laesie in hersenen of ruggenmerg is het omgekeerd niet automatisch zo dat een nieuwe laesie klinisch merkbare klachten geeft; een deel van de nieuw ontstane laesies gaat ongemerkt voorbij. Hoewel multiple sclerose aanvankelijk werd gezien als een klassieke auto-immuun ziekte waarbij het

immuunsysteem het lichaamseigen myeline voor iets lichaamsvreemds aanziet en aanvalt, is daar nog veel twijfel over. Dit komt mede omdat het precieze mechanisme van deze auto-immuunreactie nog steeds niet is opgehelderd, maar ook omdat de medicamenteuze behandelingen die zich voornamelijk richten op het onderdrukken van het immuunsysteem weinig effect hebben op het afremmen van de klinische achteruitgang in de progressieve fase van de ziekte. In deze progressieve fase staan andere pathologische processen op de voorgrond, zoals het verlies van de hersencellen en zenuwverbindingen zelf, en spelen ontstekingsprocessen mogelijk een minder belangrijke rol.

Neurodegeneratieve pathologische processen

Aangezien de totale hoeveelheid laesies niet sterk samenhangt met de ernst van de klinische en vooral ook cognitieve beperkingen bij mensen met multiple sclerose is het belangrijk om te onderzoeken of dit mogelijk verklaart kan worden door andere pathologische processen. Naast laesies is ook atrofie (krimp) van de hersenen een belangrijk pathologisch kenmerk van multiple sclerose. Hoewel dit ook een onderdeel is van normale veroudering verloopt dit proces bij mensen met multiple sclerose aanmerkelijk sneller. Deze atrofie treedt op in zowel de witte stof (compartiment waar zich de zenuwverbindingen bevinden) als de grijze stof (compartiment waar zich de hersencellen zelf bevinden). Vooral de hoeveelheid grijze stof atrofie hangt sterkt samen met de ernst van de cognitieve symptomen en het is daarom van groot belang om dit proces beter te begrijpen. Grijze stof atrofie wordt al vroeg in de ziekte waargenomen in de diepe hersenkernen zoals de thalamus, maar het is nog onduidelijk of de snelheid van grijze stof atrofie verschilt tussen verschillende stadia van de ziekte en of deze snelheden gelijk zijn voor diepe grijze stof kernen en in de cortex gelegen grijze stof.

Visualisatie van pathologische processen met de behulp van MRI

Met behulp van MRI scans kan veel van de hierboven beschreven pathologie afgebeeld worden. Zo zijn laesies duidelijk zichtbaar op MRI scans en vormen deze laesies, samen met typisch klinische verschijnselen, de spil bij het stellen van de diagnose multiple sclerose. Gedurende de behandeling worden ook regelmatig MRI scans gemaakt om bijvoorbeeld het effect van behandeling te evalueren door te monitoren of er nieuwe laesies ontstaan. Daarnaast worden MRI scans ook veel gebruikt in het onderzoek naar multiple sclerose, bijvoorbeeld in onderzoek waarbij geprobeerd wordt bepaalde elementen van de ziekte beter te begrijpen. In **hoofdstuk 2.1** onderzochten we of de snelheid waarmee atrofie van de diepe en corticale grijze stof optreedt, verschilt tussen ziektestadia en of er mogelijk een versnelling van grijze stof atrofie plaatsvindt in de progressieve fase van de ziekte. Dit onderzochten we door MRI scans te vervaardigen van een groot aantal mensen in verschillende stadia van multiple sclerose (relapsing-remitting en progressief) op twee tijdstippen met een tussentijd van vijf jaar.

Daarnaast werd ook een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek verricht op beide tijdstippen om te onderzoeken of de snelheid van cognitieve achteruitgang ook verschilde tussen ziektestadia. Ten slotte relateerden we de snelheden waarmee de verschillende typen pathologie accumuleerden met de snelheid van cognitieve achteruitgang om beter te begrijpen hoe de verschillende soorten schade bijdragen aan cognitieve achteruitgang gedurende de relapsing-remitting en progressieve stadia van multiple sclerose.

Versnelling van corticale atrofie als verklaring voor cognitief verval tijdens progressieve ziekte

Uit de studie beschreven in **hoofdstuk 2.1** bleek dat de atrofie snelheid van de diepe grijze stof gebieden niet verschilde tussen mensen met een relapsing-remitting vorm en mensen met een progressieve vorm van multiple sclerose, wat suggereert dat deze kernen met een min of meer constante snelheid krimpen gedurende de ziekte. De snelheid van de corticale atrofie, daarentegen, was aanmerkelijk sneller in mensen met een progressieve vorm van multiple sclerose en lijkt dus te versnellen met het voortschrijden van de ziekte. Ook de cognitieve achteruitgang verliep aanmerkelijke sneller (ongeveer drie keer zo snel) in de progressieve fase vergeleken met de relapsing-remitting fase van de ziekte. Vooral interessant waren de correlaties tussen de snelheid van cognitieve achteruitgang en de snelheden waarmee de verschillende soorten schade waren toegenomen. In mensen met een relapsing-remitting vorm van multiple sclerose hing de cognitieve achteruitgang vooral samen met een toename van laesies in de witte stof, in mensen die tijdens de studie converteerden naar een progressieve vorm hing de achteruitgang samen met diepe grijze stof atrofie en in mensen met een progressieve vorm van de ziekte hing de achteruitgang samen met corticale grijze stof atrofie. Dit suggereert dat het onderliggende pathologische proces dat verantwoordelijk is voor de cognitieve achteruitgang verschuift met het voortschrijden van de ziekte. In vroege ziekte lijken vooral de inflammatoire laesies in de witte stof van belang, gedurende het punt van conversie naar progressieve ziekte de diepe grijze stof atrofie, en dan in de progressieve fase de corticale grijze stof atrofie.

Uitputting van cognitieve reserve bij uitgebreide grijze stof atrofie

Gezien de belangrijke rol die grijze stof atrofie lijkt te spelen in cognitieve achteruitgang kozen we er in **hoofdstuk 2.2** voor om mensen met multiple sclerose in te delen op basis van het wel of niet aanwezig zijn van atrofie om zo andere relevante processen beter te kunnen onderzoeken. Uit deze studie bleek dat cognitieve problemen al frequent voorkomen (bij ongeveer een derde van de patiënten) in de afwezigheid van tekenen van grijze stof atrofie. De aanwezigheid van cognitieve beperkingen in deze fase hing vooral samen met het hebben van een laag opleidingsniveau, terwijl

opleidingsniveau in de fase met wijdverspreide grijze stof atrofie geen rol meer speelde voor het verklaren van cognitieve beperkingen. Het hebben van een laag opleidingsniveau als risicofactor voor cognitieve achteruitgang is al eerder beschreven in zowel multiple sclerose als in andere neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer. Opleidingsniveau wordt gezien als een onderdeel van “cognitieve reserve”, samen met andere componenten zoals intellectuele verrijking. Het is nog niet precies duidelijk hoe cognitieve reserve precies beschermt tegen cognitieve achteruitgang gedurende het proces van steeds verder toenemende neurologische schade, maar het hebben van een efficiënter hersennetwerk soms gesuggereerd als mogelijke verklaring. Wat nog niet bekend was is dat cognitieve reserve vooral relevant is in vroege multiple sclerose, voordat er uitgebreide grijze stof atrofie optreedt, en dit zou dus ook mede kunnen verklaren (naast versnelde corticale atrofie) waarom de cognitieve achteruitgang versnelt in progressieve multiple sclerose.

Regionale verstoring in de hersenfunctie signaleert mogelijk cognitieve problemen

In de studie beschreven in **hoofdstuk 2.2** keken we daarnaast ook met behulp van functionele MRI scans naar verschillen in het functioneren van de hersenen tussen mensen met multiple sclerose *met* en *zonder* cognitieve problemen. Wat opviel was dat bij mensen met cognitieve problemen in de fase zonder grijze stof atrofie al een abnormaal functionerend hersengebied, de cortex cingularis posterior, te zien was. Ditzelfde specifieke hersengebied functioneerde ook abnormaal in mensen met cognitieve problemen in de aanwezigheid van uitgebreide grijze stof atrofie, dus de atrofie status lijkt niet relevant voor dit patroon wat de specificiteit voor cognitie ondersteunt. Wat vooral interessant zou kunnen zijn is dat dit abnormaal functionerende hersengebied al vroeg in de ziekte cognitief disfunctioneren “signaleerde”, terwijl er nog geen sprake was van grijze stof atrofie en de hoeveelheid laesies ook niet verschilde tussen mensen met multiple sclerose *met* en *zonder* cognitieve problemen. Op basis van deze resultaten hypothetiseerden we dat veranderingen in hersenfunctie mogelijk een brug zouden kunnen vormen tussen de hoeveelheid neurologische schade enerzijds en cognitieve problemen anderzijds. In dit theoretisch model leidt de accumulatie van pathologie nog niet tot cognitieve problemen zolang als er nog genoeg cognitieve reserve is. Bij mensen met multiple sclerose die een lagere cognitieve reserve hebben zal een zelfde hoeveelheid schade eerder de cognitieve reserve “drempel” overstijgen wat samengaat met de start van cognitieve achteruitgang en wat vanaf dat moment mogelijk gedetecteerd kan worden op basis van het disfunctioneren van de cortex cingularis posterior op functionele MRI scans.

Verschuivingen in de balans tussen hersengebieden – een netwerkperspectief

In **hoofdstuk 2** hebben we ons grotendeels gericht op het verhelderen van de relatie tussen de toename van schade (witte stof laesies, diepe en corticale grijze stof atrofie) en cognitieve achteruitgang, waarbij we ook al enkele stappen hebben gezet in het meten van verstoringen in het functioneren van de hersenen. In **hoofdstuk 3** hebben we ons volledig gericht op het bestuderen van veranderingen in hersenfunctie om zo beter te begrijpen wat er precies misgaat in het functioneren van de hersenen onderliggend aan de cognitieve problemen die mensen met multiple sclerose ondervinden. In het afgelopen decennium is steeds duidelijker geworden dat een netwerkperspectief essentieel is voor een beter begrip van complexe systemen zoals de cognitieve functies vervuld door het menselijk brein. Waar de focus eerder vooral lag op het bestuderen de functies van hersengebieden in isolement, is de focus verschoven naar het bestuderen van interacties tussen hersengebieden en hoe deze gebieden als netwerk complexe (cognitieve) processen vervullen.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 3** onderzoek gedaan naar de centraliteit (belangrijkheid) van hersengebieden binnen dat hersennetwerk. Dit wordt berekend op basis van patronen van verbondenheid (synchronisatie) tussen hersengebieden, waarbij gebieden die sterk met andere gebieden verbonden zijn een hogere belangrijkheid hebben. In **hoofdstuk 3.1** vergeleken we de centraliteit van hersengebieden tussen mensen met multiple sclerose *met* en *zonder* cognitieve problemen en daarbij viel op dat er bij mensen *met* cognitieve problemen sprake was van een verschuiving in de centraliteit van hersengebieden. Vooral kenmerkend was dat verschillende gebieden die onderdeel uitmaken van het zogenaamde “default-mode” netwerk of ook wel het rust-netwerk genoemd meer centraal waren komen te staan in mensen met multiple sclerose met cognitieve problemen. **Hoofdstuk 2.2** toonde al een meer centraal staande cortex cingularis posterior in mensen met multiple sclerose *met* cognitieve problemen (en al in een vroeg ziektestadium) en deze regio vormt de kern van dit default-mode netwerk. De studie beschreven in **hoofdstuk 3.1** toonde dus aan dat dit geldt voor een bredere groep regio’s die samen het default-mode netwerk vormen. Typerend voor dit (sub) netwerk van hersengebieden is dat het normaal vooral betrokken is bij het vormen van introspectieve gedachten, terwijl de activiteit in dit netwerk juist omlaag gaat bij gerichte cognitieve taken waarbij de aandacht op de omgeving wordt gericht.

Eerder onderzoek liet ook al laten zien dat deze normale deactivatie van het default-mode netwerk tijdens cognitief functioneren minder goed verloopt bij mensen met multiple sclerose *met* cognitieve problemen. Gecombineerd met de resultaten van onze eigen studie hypothetiseerden we dat de toegenomen centraliteit van het rust-netwerk mogelijk interfereert met de noodzakelijke onderdrukking van dit netwerk om adequaat cognitief functioneren mogelijk te maken. Hoewel dit nog verder uitgezocht moet worden zou het zo kunnen zijn dat een te centraal default-mode netwerk extern georiënteerd cognitief functioneren verstoord door interferentie van intern gegenereerde

gedachten. In **hoofdstuk 3.2** onderzochten we met welke gebieden de default-mode netwerk gebieden vooral meer communiceerden in mensen met multiple sclerose *met* cognitieve problemen en dit bleek vooral te zijn met gebieden die zelf niet sterk verbonden zijn met de rest van het hersennetwerk (de zogenaamde non-hub regio's).

Van verschuivingen in netwerktopologie naar veranderingen in netwerkdynamiek

In **hoofdstuk 3.1** beschreven we verschuivingen in de belangrijkheid van hersengebieden met als voornaamste bevinding een meer centrale positie van het default-mode netwerk in mensen met multiple sclerose *met* cognitieve problemen. Dit zegt iets over veranderingen in *gemiddelde* verbondenheid tussen gebieden waarbij de default-mode gebieden in rust dus *gemiddeld* sterker verbonden zijn in deze groep. In werkelijkheid is de sterkte waarmee hersengebieden met elkaar verbonden zijn echter niet constant, maar fluctueert deze continu tussen periodes van sterke en zwakke verbondenheid, wat logischerwijs ook noodzakelijk is om de mens in staat te stellen een verscheidenheid aan taken te laten vervullen. In **hoofdstuk 3.3** gebruikten we daarom een meer geavanceerde methode waarmee we de dynamiek in verbondenheid tussen gebieden meenemen om zo meer inzicht te krijgen over hoe het hersennetwerk constant verandert over de tijd en of dit ons meer kan leren over cognitieve problemen in multiple sclerose. We lieten eerst zien dat in het gezonde brein gebieden constant veranderen in hun belangrijkheid over tijd, waarbij de zogenaamde hub-gebieden, gebieden die een heel centrale rol spelen in het netwerk, het meest veranderlijk zijn. De vergelijking in netwerkdynamiek tussen mensen met multiple sclerose *met* en *zonder* cognitieve problemen liet zien dat er bij mensen met cognitieve problemen een afname van de netwerkdynamiek lijkt op te treden. Deze afgenomen dynamiek treedt niet in het gehele netwerk op, maar vooral in de gebieden waar ook een verschuiving in belangrijkheid was opgetreden zoals beschreven in **hoofdstuk 3.1**, waaronder het default-mode netwerk en het visuele netwerk. Bij het onderzoeken van de dynamiek tussen netwerken bleken deze twee netwerken in de gezonde situatie een tegengesteld patroon over de tijd te laten zien. In mensen met multiple sclerose met cognitieve problemen was dit tegengestelde patroon echter bijna geheel verdwenen, wat mogelijk zou kunnen passen bij een verlies aan contrast tussen meer intern georiënteerde processen (via default-mode netwerk) en extern georiënteerde processen (via het visuele netwerk). Dit is echter nog uiterst onduidelijk en meer onderzoek is nodig, onder ander tijdens het uitvoeren van cognitieve taken, om dit onderliggende mechanisme verder op te helderen.

Voorspellen van toekomstige klinische achteruitgang met behulp van MRI

Na in **hoofdstuk 2** de relatie tussen verschillende typen schade en cognitieve achteruitgang bestudeerd te hebben en in **hoofdstuk 3** de onderliggende mechanismes van cognitieve achteruitgang verder te hebben uitgediept wilden we in **hoofdstuk 4** de voorspellende waarde van MRI voor toekomstige klinische en cognitieve achteruitgang onderzoeken. In **hoofdstuk 4.1** onderzochten we dit op basis van MRI scans die gemaakt waren rond het tijdstip waarop de diagnose multiple sclerose werd gesteld en twee jaar later. We gebruikten deze MRI informatie, en andere demografische en klinische gegevens, om het cognitief functioneren en de ernst van de fysieke afwijkingen na 6 en 12 jaar te voorspellen. Hieruit bleek dat vooral de hoeveelheid (op T1-gewogen MRI scans gemeten) laesies ten tijden van het stellen van de diagnose en atrofie gedurende de eerste twee jaar voorspellend waren voor cognitief functioneren en de ernst van de fysieke afwijkingen na 6 en 12 jaar. Daarnaast was het horen bij het mannelijk geslacht en het hebben van een laag opleidingsniveau ook voorspellend voor slechter cognitief functioneren, maar niet voor de ernst van de fysieke afwijkingen.

In hoofdstuk 4.2 onderzochten we MRI voorspellers van cognitieve achteruitgang op latere momenten in de ziekte waarbij we een grote groep mensen met multiple sclerose over vijf jaar volgden met MRI scans en een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek op beide tijdstippen. Vervolgens classificeerden we mensen als wel of niet cognitief achteruit gegaan gedurende deze vijf jaar en keken we welke MRI maten op het eerste tijdpunt hier vooral voorspellend voor waren. We deden dit apart in de volgende drie groepen: mensen met vroege relapsing-remitting multiple sclerose (korter dan tien jaar ziek), mensen met late relapsing-remitting multiple sclerose (langer dan tien jaar ziek) en mensen met een progressieve vorm van de ziekte. Uit deze studie bleek dat zowel de integriteit van de witte stof als atrofie van de diepe grijze stof kernen voorspellend waren voor cognitieve achteruitgang in de vroege relapsing-remitting groep, terwijl *corticale* atrofie voorspellend was voor cognitieve achteruitgang in zowel de late relapsing-remitting als in de progressieve groep. De MRI voorspellers van toekomstige cognitieve achteruitgang lijken dus de eerder beschreven transitie te volgen van vooral inflammatoire laesies en de daarmee samenhangende diepe grijze stof atrofie vroeg in de ziekte en de meer neurodegeneratieve corticale atrofie later in de ziekte.

Conclusies

- Jaarlijkse cognitieve achteruitgang drie keer zo snel in mensen met een progressieve vorm ten opzichte van mensen met de relapsing-remitting vorm van de ziekte.
- Cognitieve achteruitgang in mensen met de relapsing-remitting vorm van multiple sclerose hangt vooral samen met nieuwe witte stof laesies.
- Cognitieve achteruitgang rond het punt van conversie naar progressieve multiple sclerose hangt vooral samen met diepe grijze stof atrofie.
- Cognitieve achteruitgang in mensen met een progressieve vorm van multiple sclerose hangt vooral samen met corticale grijze stof atrofie
- Cognitieve reserve lijkt vooral beschermend vroeger in de ziekte, maar uitgeput in de fase met uitgebreide grijze stof atrofie.
- Een netwerk disbalans met een meer centrale positie van het default-mode of rust-netwerk is kenmerkend voor mensen met multiple sclerose *met* cognitieve problemen.
- Deze netwerkverstoring (meer centrale cortex cinguli posterior) kan mogelijk al vroeg in de ziekte cognitieve problemen signaleren in afwezigheid van veel laesies en atrofie bij individuen met een lage cognitieve reserve.
- Dynamisch wordt de groep mensen met multiple sclerose met cognitieve problemen gekarakteriseerd door een afgenomen netwerk-dynamiek.
- Hoeveelheid (T1-gewogen) laesies rond tijdstip van diagnose en atrofie gedurende de eerste twee jaar waren voorspellend voor cognitie en fysieke beperkingen na 6 en 12 jaar.
- Mannelijk geslacht en het hebben van een laag opleidingsniveau waren additionele voorspellers voor slechtere cognitie, maar niet voor fysieke beperkingen.
- Toekomstige cognitieve achteruitgang in vroege relapsing-remitting (<10 jaar) multiple sclerose voorspeld door lage integriteit van de witte stof en atrofie van de diepe grijze stof kernen.
- Toekomstige cognitieve achteruitgang in late relapsing-remitting (>10 jaar) en progressieve multiple sclerose voorspeld door atrofie van de *corticale* grijze stof.